Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek

INTERAKTIONEN ZWISCHEN SALZBILANZ, GEWEBSELEKTROLYTEN UND ADRENERGEM NERVENSYSTEM BEI VERSCHIEDENEN FORMEN DER EXPERIMENTELLEN HYPERTONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Frank Gohlke

aus Ankara

Würzburg, den 4. August 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek

INTERAKTIONEN ZWISCHEN SALZBILANZ, GEWEBSELEKTROLYTEN UND ADRENERGEM NERVENSYSTEM BEI VERSCHIEDENEN FORMEN DER EXPERIMENTELLEN HYPERTONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Frank Gohlke
aus Ankara

Würzburg, den 4. August 1981

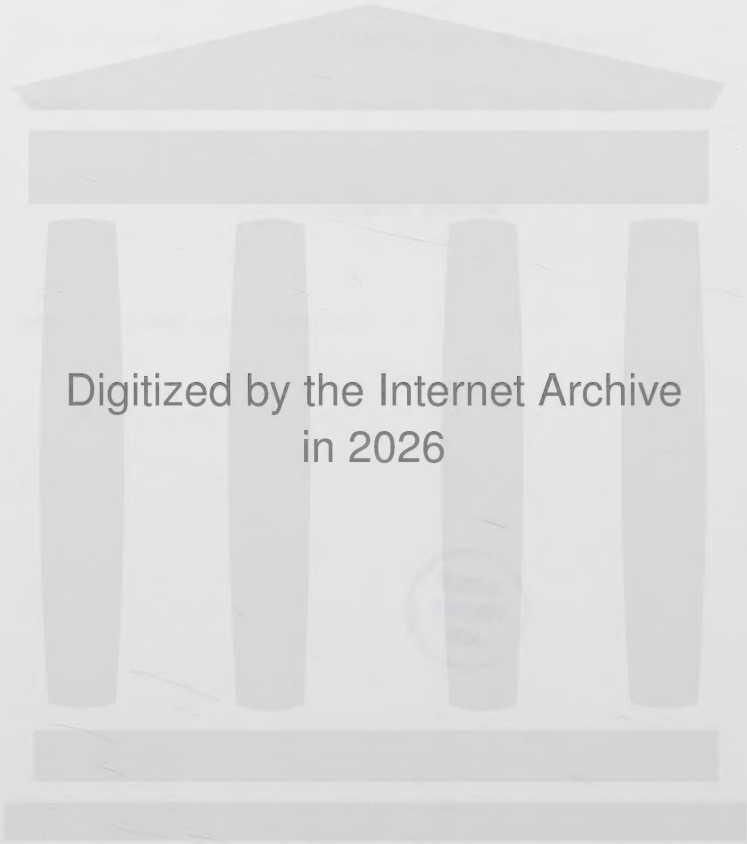
Referent:	Priv.Doz. Dr. H. Hennemann
Korreferent:	Professor Dr. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 7.12.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0144

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	4
1.	TIEREXPERIMENTELLE MODELLE	4
1.1.	Versuchstiere und Tierhaltung	4
1.2.	Goldblatt-Hochdruck	4
1.3.	DOCA-Salz-Hochdruck	5
1.4.	Chronisch mit Kochsalz beladene Tiere	6
1.5.	"spontan" Hypertensive	6
2.	GEWINNUNG DES DATENMATERIALS	7
2.1.	Versuchsablauf	7
2.2.	Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin	7
2.2.1.	Tierhaltung im Stoffwechselkäfig	7
2.2.2.	Urin-Analyse	7
2.3.	Blutdruckmessung	8
2.4.	Parameter im Myokard	9
2.4.1.	Präparation	9
2.4.2.	Bestimmung der Aktivität der Monoaminoxidase	10
2.4.3.	Bestimmung von Natrium und Kalium	11
	a) Wassergehalt im Myokard	11
	b) Aufbereitung bis zur Messung am Flammenphotometer	12
2.5.	Pathologisch-histologische Untersuchung der Niere	13
2.6.	Statistische Verfahren	14
III.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	16
1.	DIE METABOLISIERUNG VON NORADRENALIN IM HERZEN	16
2.	MAO-AKTIVITÄT UND HERZGEWICHT	17

Seite

2.1. Eigene Ergebnisse 19

2.1.1. Goldblatt-Hochdruck 19

2.1.2. DOCA-Salz-Hochdruck 20

2.1.3. Spontanhypertensive, kochsalz-beladene und Normaltiere 21

2.2. Vergleich zu bisherigen Befunden zum Noradrenalinumsatz 23

3. MAO-AKTIVITÄT UND ARTERIELLER BLUTDRUCK 25

3.1. Eigene Ergebnisse 27

4. MAO-AKTIVITÄT UND NATRIUM 30

4.1. Eigene Ergebnisse 31

4.1.1. Hochdrucktiere 31

4.1.2. Kochsalz-beladene 32

4.2. Diskussion des Zusammenhangs mit bisher gefundenen Einflüssen von Natrium und Kalium auf den Noradrenalin-Umsatz 33

IV. ZUSAMMENFASSUNG 35

LITERATURVERZEICHNIS I - VIII

I. EINLEITUNG

Der Einfluß des sympathiko-adrenalen Systems auf die Pathogenese des Hochdrucks blieb bis jetzt, trotz der Fülle von Ergebnissen aus klinischen und tierexperimentellen Studien, unklar. Eine Ausnahme davon macht lediglich der durch ein Phäochromozytom bedingte Hochdruck.

Die klinischen Untersuchungen hierzu versuchten meist durch die Wirkung von Pharmaka oder über eine Messung der Katecholamine im Plasma oder im Urin Aussagen über die Beteiligung des adrenergen Systems zu gewinnen. Die vorwiegend negativen, nicht einheitlichen Befunde im Urin von Hypertonikern lassen sich unter anderem durch folgende Faktoren erklären: Blutdruckschwankungen während der Urinsammlung, mögliche intrarenale Noradrenalinproduktion und eine Abnahme der Katecholaminausscheidung im Laufe einer hochdruckbedingten Einschränkung der Nierenfunktion (92).
Die exakte Messung im Plasma, lange Zeit durch mangelnde Empfindlichkeit der Nachweismethoden begrenzt, scheint jedoch den mehr anhand von Indizien postulierten Nachweis (2) ermöglicht zu haben. Unter den sich häufenden Hinweisen deuten vor allem folgende auf eine Beteiligung des sympathiko-adrenalen Systems hin: Enge Wechselbeziehungen zwischen dem sympathiko-adrenalen und Renin-Angiotensin-System sowie der Natriumexkretion (10, 92); weiterhin soll auch die Plasma-Noradrenalin-Konzentration bei der essentiellen Hypertonie signifikant erhöht sein (71), hier sogar positiv korreliert mit der Bluckdruckhöhe.

Die Ergebnisse aus den Untersuchungen der verschiedensten experimentellen Modelle am Tier erbringen immer weniger ein einheitliches pathogenetisches Konzept. So fanden sich Veränderungen der Speicherung und Freisetzung sowie der

Synthese und des Metabolismus von Katecholaminen, sowohl zentral als auch peripher. Jedoch ist die Wertigkeit der einzelnen Bereiche und Regulationssysteme untereinander und auch ihre Bedeutung für den Menschen umstritten. Auch hier wird die Suche nach einem verläßlichen, leicht meßbaren Indikator sympathischer Aktivität zum Problem. Insbesondere die Entscheidung der Frage, ob die beobachteten Veränderungen im sympathiko-adrenalen System als wichtiger ätiologischer Faktor oder als sekundär auftretende Begleiterscheinung zu werten sind, hat die Suche nach einem primären, möglicherweise genetisch bedingten Defekt gefördert.

Entsprechend der verschiedenartigen Einwirkungen auf die Blutdruckhomöostase wurden nahezu alle Anteile des sympathiko-adrenalen Systems, hier auf folgende Bereiche zusammengefaßt, untersucht: Die zentrale Regulation, insbesondere durch die dopaminergen und adrenergen Kerne im Stammhirn, die Einwirkungen auf die Niere im Zusammenhang mit dem Natriumhaushalt und dem Renin-Angiotensin-System, der Einfluß auf Arteriolen und venöse Kapazitätsgefäße und schließlich die Steuerung der Herzleistung.

Am Herzen als reichlich adrenerg versorgtem Organ wurden vor allem der Gehalt, die Aufnahme und Metabolisierung von endogenen und radioaktiv markierten Katecholaminen an den terminalen Nervenendigungen studiert. Zwischen dem DOCA-Salz- und dem genetisch bedingten Hochdruck der Ratte ließen sich so gegensinnige Veränderungen herausarbeiten (71, 72). Im metabolischen Bereich berichteten de CHAMPLAIN et al. (16) über eine Erhöhung der MAO-Aktivität im Myokard mit steigendem Herzgewicht bei DOCA-Salz- und renalem Hochdruck der Ratte. Ein Zusammenhang mit dem veränderten Noradrenalin-Umsatz wurde jedoch abgelehnt. Im Hinblick auf den modifizierenden adrenergen Einfluß während der Entwicklung von Hypertonie und Herzhypertrophie erscheinen jedoch auch hier Unterschiede möglich.

Eine weitere experimentelle Untersuchung sollte daher klären, ob jeweilige Veränderungen in der Aktivität dieses ubiquitär vorkommenden Enzyms die Beteiligung des sympathiko-adrenalen Systems in der Pathogenese unterschiedlicher Hochdruckformen widerspiegeln und gegebenenfalls auf Zusammenhänge mit anderen Faktoren wie die Blutdruckhöhe und den Elektrolythaushalt hinweisen. Ein Vorgehen, das am Herz angreift, vermag dabei besonders geeignet erscheinen, den Beginn einer hypertonen Entwicklung mit der vieldiskutierten initialen Herzzeitvolumen-Erhöhung (47) zu erfassen.

II. METHODIK

1. TIEREXPERIMENTELLE MODELLE

1.1. Versuchstiere und Tierhaltung

Als Versuchstiere wurden, bis auf die "Spontan-Hypertensiven", männliche Ratten des Sprague-Dawley-Stammes mit einem Anfangsgewicht von 150 g verwendet.

Gehalten wurden die Tiere in einem klimatisierten Raum, in dem eine konstante Temperatur von 24° C herrschte, bei einer Luftfeuchtigkeit von 60 %.

Von 8.00 Uhr bis 20.00 Uhr wurde der Raum beleuchtet. Die Ratten erhielten Altromin^{R} - Trockenfutter und, je nach geforderten Versuchsbedingungen, ad libitum Leitungswasser oder 1 %ige NaCl-Lösung.

1.2. Goldblatt-Hochdruck

Die Methoden zur Erzeugung eines renalen Hochdrucks sind seit der Erstbeschreibung (42) in vielfach abgewandelter Form untersucht worden. Das hier verwendete Verfahren erzeugt durch ein Clip eine einseitige Stenose der arteria renalis bei contralateral unversehrter Niere (62).
Der auf diese Weise erzeugte Hochdruck wird als vorwiegend renininduziert angesehen (89) im Gegensatz zu der ebenfalls als Goldblatthochdruck bezeichneten Form mit einseitiger Stenose und contralateraler Nephrektomie. Nur letztere führt unter ständig anwachsendem Natriumbestand zur Expansion des extrazellulären Volumens und fast immer zu rasch auftretenden malignen Gefäßschäden.

Nach einem Hautschnitt parallel zum dorsalen Rippenbogen wurde die linke Niere unter dem sie umhüllenden Fettgewebe freigelegt und unter Schonung der Nierenkapsel das renale Gefäßband am Hilus freipräpariert; die arteria renalis von der anliegenden Vene stumpf getrennt und mit einem genormten Silberclip der lichten Weite von 0,2 mm (Silberband 0,2 x 2 mm, Fa. Degussa) versehen.

Die Tiere wurden dann für 4 Wochen zu dritt in Käfigen gehalten, bevor sie zur Adaptation in Stoffwechselkäfige überführt wurden.

1.3. DOCA-Salz-Hochdruck

Dieses tierexperimentelle Modell wurde 1943 von SELYE (65) als ein Verfahren zur Erzeugung von arteriellem Hochdruck bis zur Entwicklung eines malignen Hypertonus beschrieben. DAHL und BEN-ISHAY (5) berichteten über die Entwicklung von Rattenstämmen mit besonders hoher und niedriger Empfindlichkeit gegenüber diesem Verfahren. HALL (45) führte ein Ausbleiben der Hochdruckentwicklung auf zu geringen Salzwasserkonsum zurück.

Hier wurde unter Anwendung des gleichen operativen Zugangs wie bei den Ratten mit Goldblatt-Hochdruck die linke Niere freigelegt und nach Ligatur der Gefäße und des Ureters aus der Kapsel geschält und entfernt, wobei die Nebenniere strikt geschont wurde. Nach einer Woche postoperativer Schonung erhielten die Tiere dann für 3 Wochen ausschließlich 1 %ige Kochsalzlösung als Flüssigkeitszufuhr und zusätzlich per i.m. Injektion 50 mg/kg Körpergewicht Desoxycorticosterontrimethylacetat (Percorten M^{R}) als Depotpräparat in der Woche.

Schon nach kurzer Zeit etablierten Hochdrucks sind maligne Gefäßveränderungen beschrieben, die zu einer Perpetuierung des Hochdrucks, ähnlich der klinischen "Renalisation" führen.
Durch die hier vorgegebene Dauer der DOCA-Behandlung sollte ein Kollektiv entstehen, bei dem in der histologischen Differenzierung noch größtenteils keine vaskulären Schäden im Sinne der malignen Nephrosklerose zu finden sein sollten.

Um auch sicher maligne Nierenveränderungen zu erhalten, wurde 1/5 der Tiere für 4 weitere Wochen mit DOCA behandelt.

1.4. Chronisch mit Kochsalz beladene Tiere

Die Versuchstiere erhielten gegenüber den Normaltieren lediglich für die Dauer von 5 Wochen anstatt Leitungswasser 1 %ige Kochsalzlösung.

Unter erhöhter alimentärer Kochsalzzufuhr ist nur selten bei gesunden Tieren mit einer mäßigen Hochdruckentwicklung zu rechnen. Jedoch DAHL et al. (23) berichten über die Zucht empfindlicher Stämme, bei denen dadurch regelmäßig ein Hochdruck entstand.

1.5. "spontan" Hypertensive

Es wurden Ratten des "Okamoto-Stammes" (74) mit einem Anfangsgewicht von 180 g verwendet. Nach Haltung von 3 Wochen unter den gleichen Bedingungen wie die anderen Tiere wurde an ihnen der Versuch durchgeführt.
Es muß berücksichtigt werden, daß diese Tiere bei vergleichbarem Gewicht ein höheres Alter erreichen mußten, um einen Hochdruck zu entwickeln.

2. GEWINNUNG DES DATENMATERIALS

2.1. Versuchsablauf

10 Tage, bevor die Tiere getötet wurden, kamen sie einzeln in Stoffwechselkäfige. Um Störungen durch die notwendige Isolierung und Umgebungsveränderung auszuschalten, verblieben sie dort eine Woche zur Adaptation bei beliebiger Futter- und Wassermenge, bevor an den letzten beiden Tagen jeweils über 24 Stunden der Urin zur Elektrolytbestimmung gesammelt wurde. Während der letzten 3 Tage wurde die Futtermenge auf 20 g als tägliches Maximum begrenzt.

Schließlich wurden die Tiere nach dem Wiegen und der Blutdruckmessung durch Nackenschlag getötet und das Herz zur Bestimmung von Gewicht sowie Natrium, Kalium und der MAO-Aktivität entnommen. Zur pathologisch-histologischen Klassifizierung wurde außerdem die rechte, unversehrte (im Falle der "Goldblatt-Tiere" nicht "geclipte") Niere entfernt und in Formalin fixiert.

2.2. Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin

2.2.1 Tierhaltung im Stoffwechselkäfig

Die Ratten wurden einzeln in Käfigen (Acme Research Products, Ohio) untergebracht, die eine getrennte Sammlung von Kot und Urin ermöglichten. Während 24 Stunden wurde damit der Urin in einem Becherglas aufgefangen. Die kontaminierten Sammeltrichter des Käfigs und das Gefäß wurden jeweils nach der Urinentnahme gegen gesäuberte und mit demineralisiertem Wasser gespülte Geräte ausgewechselt.

2.2.2. Urin-Analyse

Nach der Bestimmung der Urinmenge im Meßzylinder wurden

5 ml davon 10 Minuten bei 4 000 U/min zentrifugiert, gefiltert (aschefreies Filterpapier der Firma Macherey und Nagel) und schließlich im Verhältnis 1 : 200 mit demineralisiertem Wasser verdünnt. Im Flammenphotometer (Eppendorf) wurden die Natrium- bzw. Kalium-Konzentrationen anhand von unterschiedlichen Eichlösungen (1 : 200 für Natrium, 1 : 20 bei Kalium) bestimmt.

Der Elektrolytgehalt pro ml ergab dann bei Multiplikation mit der aufgefangenen Menge die Gesamtausscheidung über 24 Stunden.

Aus den Werten für die letzten beiden Tage wurde noch der Durchschnitt errechnet.

2.3. Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte am wachen, nicht anästhesierten Tier an der Schwanzwurzel mittels einer kleinen, aufblasbaren Manschette und peripher nachgeschalteter Photozelle, die Veränderungen in der Absorption einer konstanten Lichtquelle durch den Blutfluß im Schwanz registrierte. Die Änderungen des Photostroms, entsprechend der Pulsation und der Druck der Manschette über einen Manometer wurden fortlaufend mit einem Schreiber registriert, dies unter beliebig vorwählbarer Papiergeschwindigkeit.

Um die Tiere ruhig zu halten und eine gleichbleibende Durchblutung des Schwanzes zu gewährleisten, wurden sie während der Messung in Plexiglasröhren gehalten, die, durch umlaufendes Wasser geheizt, konstant eine Temperatur von 33° C aufwiesen. Vor der Messung verblieb jede Ratte zudem mindestens 30 Minuten zur Gewöhnung darin. Über einen Zeitraum von nochmals einer halben Stunde wurden wenigstens 3 eindeutige Blutdruckwerte bestimmt und aus diesen das arithmetische Mittel errechnet.

Die mit dieser Methode ermittelten Werte lagen in ihrer absoluten Höhe regelmäßig etwa 30 mmHg unter den vergleichsweise durch blutige Messung an der arteria femoralis des anästhesierten Tieres gewonnenen.

Bei ungenügender Adaptation und durch Irritationen akustischer und optischer Art während der Meßperioden konnten sich Störungen folgender Art ergeben: Schwanzbewegungen und plötzliche Änderungen der Durchblutung ergaben in der Höhe unkorrekte oder nicht exakt festlegbare Werte.

2.4. Parameter im Myokard

2.4.1. Präparation

Die hierzu notwendigen Geräte wurden vorher gründlich gesäubert und mit destilliertem Wasser mehrmals gespült. Um auf das später für die Natrium-Kalium-Bestimmung benötigte Gewebsstück möglichst keine Blut- oder Serumspuren zu übertragen, wurden nacheinander 3 verschiedene Bestecke verwendet.

Nach der Tötung der Ratte und dem Öffnen des Thorax wurde das Herz von den umgebenden Hüllen befreit, am Gefäßstiel mit der Pinzette so dicht wie möglich ventrikelwärts gefaßt und abgetrennt; anschließend auf elektrolytfreiem Filterpapier mehrmals abgetupft. Nach dem Wiegen wurden zwei Myokardstücke des linken Ventrikels gewonnen. Um nunmehr zu annähernd identischen Gewebsteilen zu kommen, wurde auf folgende Weise verfahren: Die Ventrikel mit einem transversalen Schnitt an der Herzspitze eröffnet und von hier aus beidseitig am Septum entlang zum Gefäßpol hin der linke Ventrikel abgetrennt. Durch zwei Schnitte am oberen und unteren Ende blieb ein quaderförmiges Stück des linken Ventrikels, das durch Teilung zwei Gewebsproben von mindestens 80 mg ergab. Das Gewicht dieser Teile konn-

ta auf der Analysenwaage auf 1/10 mg genau bestimmt werden.

2.4.2. Bestimmung der Aktivität der Monoaminoxidase

Die hier verwendete radiochemische Messung der MAO-Aktivität wurde 1963 von WURTMAN und AXELROD (94) beschrieben. Die Autoren wiesen gleichzeitig, als Ergebnis eigener Untersuchungen, dieser Methode eine hohe Enzymspezifität zu. Das Verfahren beruht im wesentlichen auf folgenden Vorgängen:

Das mit dem Isotop ^{14}C markierte Substrat Tryptamin-Bisuccinat wird unter Einwirkung der MAO in ^{14}C-Indolessigsäure übergeführt. Dieses Reaktionsprodukt wird extrahiert und dessen Konzentration mit der entsprechenden Anzahl der Zerfälle des ß-Strahlers pro Zeiteinheit im Scintillationsspektrometer bestimmt.

Im einzelnen wurde dann folgender Weg beschritten:
Das bei oben geschilderter Präparation gewonnene Myokardstück mit einem geforderten Mindestgewicht von 80 mg wurde sofort in eisgekühlter isotonischer Kaliumchloridlösung homogenisiert; das verwendete Gefäß 2mal mit 2 ml der gleichen Lösung nachgespült. Daraufhin wurde 10 Minuten bei 4 500 U/min zentrifugiert. Der Überstand des Homogenats wurde, wiederum mit isotonischer Kaliumchloridlösung, auf 50 ml aufgefüllt und filtriert. Die in beiden Arbeitsgängen abgeschiedenen Festbestandteile wurden verworfen.

Für die eigentliche Enzymreaktion wurden dann folgende Substanzen in ein Reagenzglas pipettiert: 250 µl 0,5 m Phosphatpuffer pH 7,4, 100 µl Myokardextrakt und, zum Start der Reaktion, mit der Mikrospritze 6,25 Mol Tryptamin-^{14}C-Bisuccinat in einem Volumen von 25 µl. Dieser Ansatz wurde kurz durchmischt und im Wasserbad von 37° C unter leichtem Schütteln für 20 Minuten inkubiert. Die Reaktion wurde mit 0,2 ml 2n HCl unterbrochen und der Pro-

be anschließend 6 ml Toluol zugegeben. Durch gründliches Schütteln gelangte dann die entstandene ^{14}C-Indolessigsäure aus der wäßrigen Phase in das Toluol. Für 3 Minuten wurde bei 4 500 U/min zentrifugiert, vom Überstand 4 ml in ein Tricarbgläschen pipettiert und 10 ml des Scintillationsmediums Insta-Gel^{R} hinzugefügt.

Der Leerwert, ein Ansatz, dessen Enzym vorher durch Kochen denaturiert worden war, wurde in gleicher Weise behandelt.

Die Aktivität der Proben wurde im "Liquid-Scintillation-Spectrometer, Model 544" der Fa. Packard 2 x je 5 Minuten gemessen. Das Gerät druckte unter Berücksichtigung der AES-Ratio die absolute Aktivität in "net counts/minute" aus.
Die Konzentration an radioaktiver Substanz im Ansatz errechnete sich aus dem Verhältnis der "counts" dieser Probe, nach Abzug des Leerwertes, zu denen eines mitgeführten "standards" von bekannter Konzentration. Die Aktivität der MAO wird dann in n Mol der gebildeten IAA pro mg Myokard angegeben.

Die streng auf das linksventrikuläre Myokard beschränkte Untersuchung der MAO ließ im Hinblick auf die spärliche adrenerge Innervierung dieses Areals gegenüber anderen Spezies (93) eine geringere Ausbeute als vergleichsweise bei Verwendung des Gesamtherzens zu.
Bei sehr geringen Enzymmengen wird eine Störung durch die enthaltenen Proteine beschrieben (9).

2.4.3. Bestimmung von Natrium und Kalium

a) Wassergehalt im Myokard:

Das frisch gewonnene Gewebe wurde in ein abgewogenes "Tricarb"-gläschen gebracht und dieses verschlossen. Vorher war das Gefäß, um Spuren von Kalium- und Natrium-Salzen zu entfernen, auf folgende Weise gereinigt worden:

Zuerst mit Chromschwefelsäure geschüttelt und damit gefüllt zwei Tage stehengelassen, wurde es noch doppelt mit Hämosol-Lösung in demineralisiertem Wasser gesäubert und zehnmal in aqua demin. gespült. Dabei waren immer Einmalhandschuhe zu tragen, um eine Verunreinigung durch Schweißbestandteile der Hände auszuschließen.
Die Probe wurde dann in Gläschen eine Woche bei 80° C gehalten und somit das enthaltene Gewebe bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Fest verschlossen und nach einer Abkühlung von einer Stunde wurde es erneut gewogen.
Die Gewichtsdifferenz von Feuchtgewicht und ermitteltem Trockengewicht ergab, prozentual auf das Gewicht der frischen Proben bezogen, den Wasseranteil des Myokards.

b) Aufbereitung bis zur Messung am Flammenphotometer (Eppendorf):

Die notwendige chemische Zersetzung wurde mit 2 ml einer 1 n Salpetersäure bewirkt, die über 48 Stunden bei 50° C auf das getrocknete Gewebe einwirkte. Anschließend wurden 6 ml aqua demin. hinzupipettiert und die Lösung durch Filtration mit elektrolytfreiem Papier von Partikeln getrennt, die den Zerstäuber des Flammenphotometers während der darauf folgenden Messung hätten verstopfen können.
Nach der Nullwert-Einstellung mit demineralisiertem Wasser war jedoch eine Eichung der Skalen mit folgenden Lösungen notwendig:

(nach LÜTH, 62)	0,0 mMol/l NaCl	+	2,0 mMol/l KCl
	0,5 mMol/l NaCl	+	1,5 mMol/l KCl
	1,0 mMol/l NaCl	+	1,0 mMol/l KCl
	1,5 mMol/l NaCl	+	0,5 mMol/l KCl
	2,0 mMol/l NaCl	+	0,0 mMol/l KCl

Alle Eichlösungen, wie auch die vorher verwendete Salpetersäure, waren vorher mit hochgereinigten Präparaten angesetzt worden (Suprapur der Fa. Merck) und wurden in Polyäthylenflaschen aufbewahrt.
Gemessen wurde mit der kleinsten einstellbaren Empfindlichkeitsstufe des Gerätes. Anhand der eigens aufgestellten und vor jeder Messung überprüften Eichkurve wurden den abgelesenen Skalenwerten entsprechende Konzentrationen zugeordnet. Die ermittelte Konzentration (in mMol/l) ergab dann, auf die ursprünglichen 8 ml der Lösung bezogen, den Elektrolytgehalt der gesamten Gewebsprobe und schließlich, jeweils auf die Gewichtseinheit des Feuchtgewichts, Trockengewichts oder enthaltenen Wassers übertragen, den endgültigen Wert.

Der auf diese Weise ermittelte Gehalt der Proben an Natrium und Kalium entspricht nicht der tatsächlichen intrazellulären Menge dieser Ionen. Um Veränderungen der Werte durch die im Extrazellulärraum enthaltenen Elektrolyte auszugleichen, sind Methoden zur Bestimmung des letzteren (z.B. durch Inulin) entwickelt worden. Diese zeigen jedoch Schwankungsbreiten in unvergleichbarer Höhe (75) zum einfacheren Verfahren, weshalb dieses vorgezogen wurde.

2.5. Pathologisch-histologische Untersuchung der Niere

Kurz nach der Herzentnahme wurde die rechte Niere in Formalin fixiert. Die Beurteilung der Schnitte erfolgte nach Paraffineinbettung und HE-Färbung.

Anhand folgender morphologischer Befunde wurde die Diagnose eines malignen Hypertonus gestellt (33, 52):

An den Nierenarteriolen (insbesondere der vasa afferentia): fokale fibrinoide Nekrosen sowie gehäuft Zeichen des

Untergangs von Endothelzellen wie z.B. Kernpyknosen; an den Glomerula: segmentale Veränderungen zeigten kollaptische Schlingen neben Aneurysmen.

Die Veränderungen waren abzugrenzen von Zeichen hochdruckbedingter Schädigung der Nephrone von prognostisch geringerer Relevanz, wie sie hier regelmäßig bei Tieren mit erhöhtem Blutdruck zu finden waren: Teilweise atrophische Tubuli, hyaline Einlagerungen der Arteriolen und Glomerula sowie, morphologisch nachweisbar, gesteigerte Resorption vermehrt filtrierten Proteins aus dem Tubuluslumen.

Einige Tiere, die einen Übergang zwischen den beiden Stadien hochdruckbedingter Nierenschädigung zeigten, waren nicht eindeutig zu klassifizieren. Sie wurden als Grenzfälle noch nicht unter der Bezeichnung "maligner Hypertonus" geführt.

2.6. Statistische Verfahren

Um einen Zusammenhang gemessener Größen innerhalb einer Gruppe deutlich zu machen, wurde eine Sammlung von jeweils zwei Wertepaaren graphisch dargestellt und anhand einer mathematischen Gleichung beschrieben. Letztere hatte die Anpassung einer linearen, logarithmischen oder Potenzfunktion an die vorgegebene Punktewolke zum Ziel.

Ein Maß für den statistischen Zusammenhang ergibt sich aus dem Korrelationskoeffizienten (r), der Zahlenwerte von -1 bis +1 annehmen kann.

Es wurden folgende Formeln angewendet:

a. Die lineare Funktion: $y = a\,x + b$;
   Die logarithmische Funktion: $y = a + b \ln x$;
   Die Potenzfunktion, zurückgeführt auf lineare Regression:
   $\ln y = b \ln x + \ln a$;

Für eine gegebene Datenmenge $\left\{(x_i , y_i)\ i = 1,2.....n)\right\}$

b. Der Korrelationskoeffizient (r) ist folgendermaßen definiert:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

Wobei s_x und s_y die jeweiligen Standardabweichungen und s_{xy} die Kovarianz einer Datenmenge $\left\{(x_i , y_i)\ i = 1,2.....n\right\}$ sind.

Die Standardabweichung:

$$s_x = \sqrt{\frac{x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n - 1}}$$

Die Kovarianz:

$$s_{xy} = \frac{1}{n - 1}\left(\sum x_i y_i - \frac{1}{n}\sum x_i \sum y_i\right)$$

III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. DIE METABOLISIERUNG VON NORADRENALIN IM HERZEN

Der Weg der Inaktivierung freigesetzter Katecholamine ist bekannt (30). Das in den Varikositäten postganglionärer sympathischer Nerven gespeicherte Noradrenalin wird nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt größtenteils durch Wiederaufnahme in die Neuronen inaktiviert, das nicht in den Vesikeln gespeicherte Noradrenalin oxidativ durch die im Herzen vor allem in den Mitochondrien lokalisierte MAO abgebaut. Zirkulierende Katecholamine werden durch die MAO und COMT der Leber metabolisiert. Deshalb finden sich normalerweise nur Spuren von Noradrenalin im Plasma und Harn, während dessen Metabolite im Harn eher die tatsächliche Größe des Katecholaminumsatzes charakterisieren. Dennoch wurde verschiedentlich über Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegeln von Katecholaminen und dem Blutdruck bei Hypertonikern berichtet (10, 91, 92).

Eingreifende Untersuchungen des Noradrenalin-Umsatzes an den adrenerg innervierten Organen (z.B. am Herzen) lassen sich nur am Tier durchführen. Dabei werden mit der Anreicherung und Verteilung markierten Noradrenalins oder dessen Vorstufen vorwiegend Veränderungen der Synthese, Aufnahme und Speicherung erfaßt. Der Metabolismus wird von der Aktivität katabolisierender Enzyme am Herzen der MAO bestimmt. Da dieses Enzym nicht streng substratspezifisch arbeitet und nicht nur in den sympathischen Nervenzellen, sondern auch im Cytoplasma der Effektorzellen vorkommt, ist der Gedanke, eine gesteigerte oxidative Desaminierung mit einem erhöhten Umsatz von Noradrenalin und damit gesteigerter sympathischer Aktivität gleichzusetzen, nicht unbedingt schlüssig (2). Extraneuronal aufgenommenes Nor-

adrenalin wird jedoch ebenfalls in den Myokardzellen der Metabolisierung zugeführt, wobei diesem Weg für niedrige Substratkonzentrationen eine hohe Effektivität nachgewiesen wurde (32). Aufgrund des Verhaltens der MAO-Aktivität nach 6-OH-Dopa - Behandlung vermuten HORITA et al. (51) im Rattenherzen sogar den größten Teil dieses Enzyms extraneuronal.

2. MAO-AKTIVITÄT UND HERZGEWICHT

Ausgehend von Studien, bei denen in den Herzen von Ratten mit DOCA-Salz-Hochdruck (15) eine Abnahme des Gehalts von Noradrenalin gefunden wurde, untersuchte de CHAMPLAIN (19) den Metabolismus von Katecholaminen. Die Ergebnisse von NOVICK, STUDER, HORITA, PRANGE (38, 63, 67), die eine Erhöhung der MAO-Aktivität mit steigendem Lebensalter der Versuchstiere beobachteten, wurden von ihnen bestätigt; jedoch nur in bezug auf die Zunahme des Herzgewichtes, nicht jedoch des Körpergewichtes. Diese erhöhte MAO-Aktivität fand sich ebenso in den hypertrophierten Herzen von Ratten mit DOCA-Salz- und Goldblatt-2-Nieren-Hochdruck. In den vergleichsweise kleinen Herzen von Tieren, die langdauernder Kochsalzrestriktion ausgesetzt waren, ergaben sich erniedrigte Werte. Nach ganglionärer Blockade mit Chlorisondamin ließ sich zwar eine Normalisierung der vorher herabgesetzten Speicherfähigkeit für Noradrenalin bei den Hochdrucktieren, nicht jedoch eine Abnahme der MAO-Aktivität erreichen. De CHAMPLAIN schloß daraus, daß die gefundene Erhöhung der MAO-Aktivität jede Vergrößerung des Myokards, unabhängig von der Höhe des Noradrenalinumsatzes, begleite.
Diese Aktivitätszunahme scheint jedoch stark speziesabhängig zu sein (31). Im Herzen von Mäusen und Kaninchen soll sie sogar gänzlich fehlen. LAI (59) fand als Ursache für

dieses anscheinend streng auf das Herz beschränkte Phänomen eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit. Kompliziert wird der Sachverhalt noch dadurch, daß selbst die Aktivitäten der beiden bisher gefundenen MAO-Isoenzyme, MAO-A und MAO-B (36, 78), während des Wachstums anteilsmäßige Veränderungen erfahren. Bei erwachsenen Tieren soll dann nur noch die MAO-A nachzuweisen sein (27, 34, 35, 37, 45, 59).

Daß eine erhöhte MAO-Aktivität unabhängig vom Herzgewicht auch von anderen Faktoren verursacht werden kann, wurde an urämischen Ratten gezeigt, bei denen die MAO-Aktivität eng mit dem Serum-Harnstoff korreliert (48, 52). Eine urämische Sympathopathie oder eine Enzyminduktion durch kumulierende Metabolite könnte hier wirksam werden.

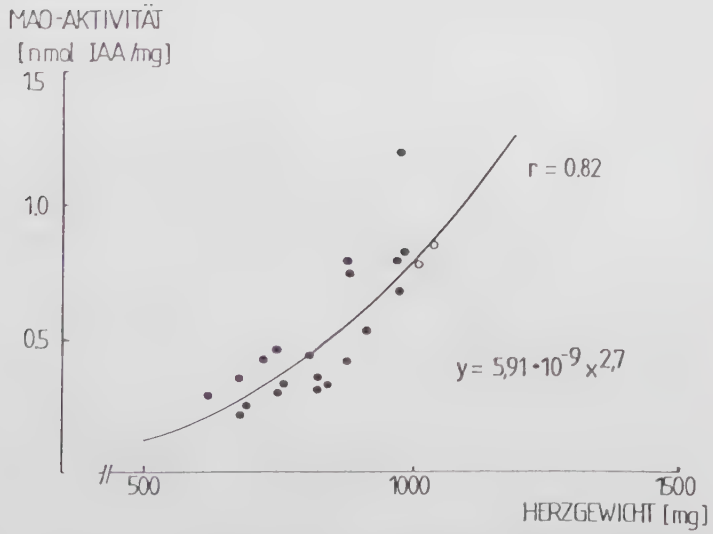
Hormonelle Einflüsse auf die MAO im Herzen wurden für Schilddrüsen- und Nebennierenhormone nachgewiesen (25, 60, 68), scheinen jedoch mit dem Alter der Versuchstiere abzunehmen. Dies gilt im besonderen Maße für die beobachteten Veränderungen durch experimentell erzeugte Hyper- oder Hypothyreose. Eine Involution der MAO-Aktivität (37) wird als Ursache der oft widersprüchlichen Ergebnisse angesehen.

Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, etwaige Unterschiede zwischen den verschiedenen experimentellen Hochdruckformen zu finden und, davon ausgehend, den von de CHAMPLAIN et al. (16) gemachten Ausschluß sympathikoadrenerger Einwirkung auf die MAO-Aktivität im Myokard an Hochdruckratten zu überprüfen.

2.1. Eigene Ergebnisse

2.1.1. Goldblatt-Hochdruck

An Goldblatt-Ratten (Abb. 1) ergab sich eine hochsignifikante Beziehung zwischen dem Herzgewicht und der MAO-Aktivität.



o = maligne Nierenveränderung
● = keine oder grenzwertige Nierenveränderungen

Abb. 1: Hochsignifikante Beziehung zwischen der MAO-Aktivität im Myokard und dem Herzgewicht bei Ratten mit Goldblatt-2-Nieren-Hochdruck.
($r = 0,82$; $p < 0,001$; $n = 21$)

2.1.2. DOCA-Salz-Hochdruck

Für den DOCA-Salz-Hochdruck (Abb. 2) zeigte sich im Frühstadium nur eine schwache Beziehung, die Angleichungsgerade eine geringere Steigung. Erst unter Einbeziehung der Tiere mit malignen Nierenveränderungen wurde die Beziehung deutlicher.

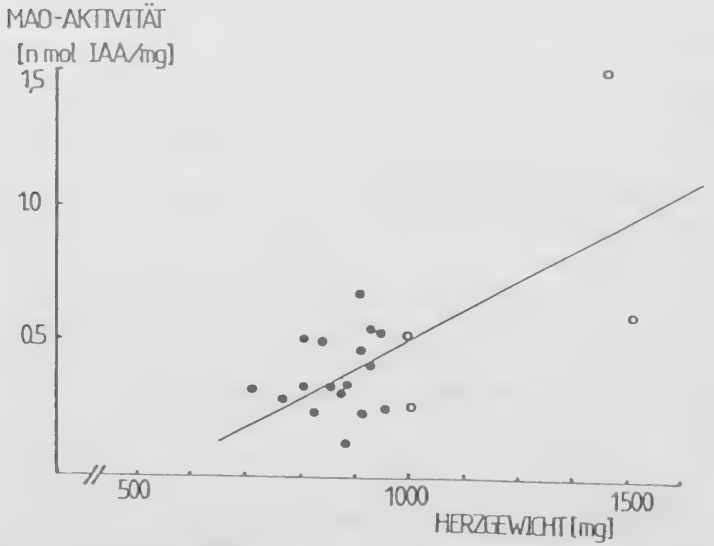


Abb. 2: Beziehung zwischen der MAO-Aktivität im Myokard und dem Herzgewicht bei DOCA-Salz-Hochdruck.
Es ergab sich zunächst nur eine schwache Korrelation.
($r = 0,21$; $n = 17$)

Wurden die Tiere mit malignen Nierenveränderungen hinzugenommen, ergab sich eine im Vergleich zum Goldblatt-Hochdruck nur mäßig signifikante Beziehung.
($r = 0,65$; $p < 0,01$; $n = 21$)

2.1.3. Spontanhypertensive, kochsalz-beladene und Normaltiere

Bei spontanhypertensiven (Abb. 5), kochsalzbeladenen (Abb. 3) und Normaltieren (Abb. 4) fand sich hier keine signifikante Korrelation zwischen der MAO-Aktivität und dem Herzgewicht.
De CHAMPLAIN et al. entdeckten keinen Unterschied in der absoluten Höhe der MAO-Aktivität von gleichgewichtigen Herzen normaler und hypertensiver Tiere (16).
Für spontanhypertensive Ratten werden erst im Spät-Stadium der Hochdruckentwicklung erhöhte Werte beschrieben (71).

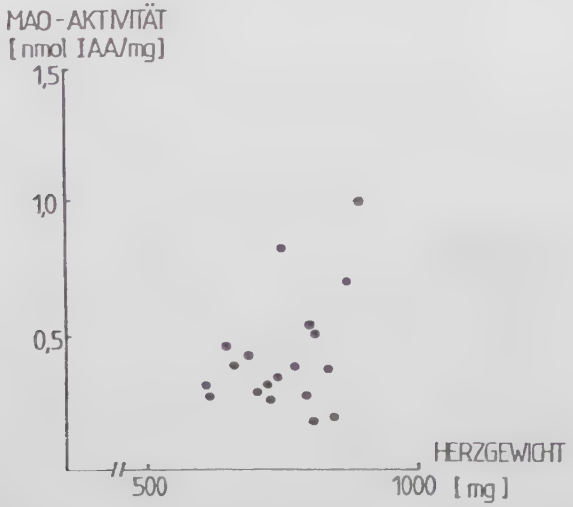


Abb. 3: Keine ersichtliche Beziehung zwischen der myokardialen Monoaminoxidase-Aktivität und dem Herzgewicht bei chronisch mit Kochsalz beladenen Ratten
(r = 0,25; n = 19)

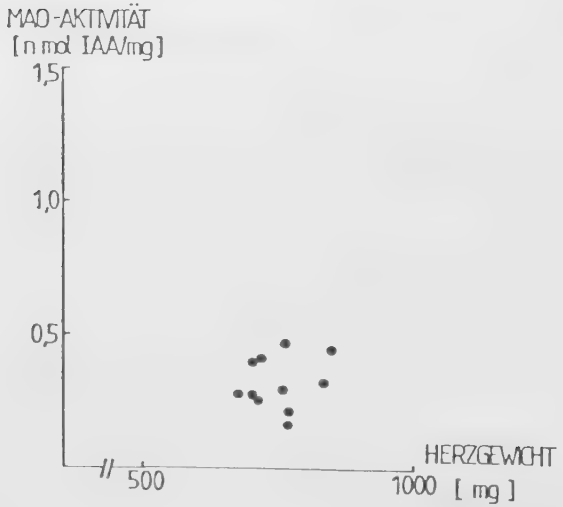


Abb. 4

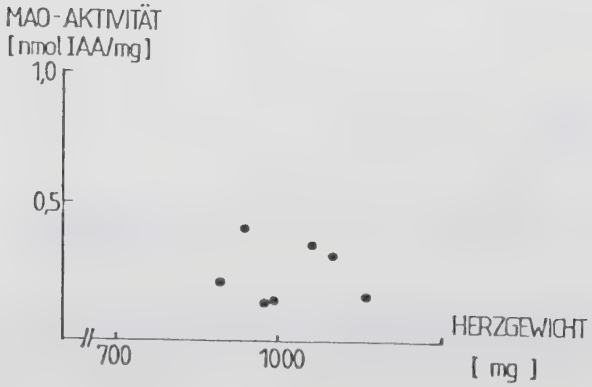


Abb. 5

Abb. 4 u. 5: Keine ersichtliche Beziehung zwischen der myokardialen Monoaminoxidase-Aktivität und dem Herzgewicht bei Normaltieren ($r = 0,02$; $n = 7$) (Abb. 4) und bei Spontanhypertensiven ($r = 0,25$; $n = 7$)(Abb. 5)

2.2. Vergleich zu bisherigen Befunden zum Noradrenalinumsatz

Wenn man die Höhe der MAO-Aktivität zum Noradrenalinumsatz als Indikator sympathiko-adrenaler Aktivität in Beziehung setzen wollte, also prinzipiell gleichsinnige Veränderungen annimmt, lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

Für den DOCA-Salz-, wie für den renalen Hochdruck der Ratte wird schon im Frühstadium ein erhöhter peripherer Noradrenalinumsatz angenommen (15, 17, 18, 75). NAKAMURA und THOENEN (66, 67), die reziproke Werte im turnover von Hirnstamm und Peripherie fanden, sahen für den DOCA-Salz-Hochdruck in der geringen Aktivität zentraler inhibitorischer Neuronen die Ursache des erhöhten peripheren Umsatzes, während bei den spontanhypertensiven als Antwort auf den unbekannten, primär genetischen Defekt das sympathiko-adrenerge System reflektorisch umgekehrt reagieren soll. Diese Ergebnisse wurden durch Studien der Verteilung inkorporierter, radioaktiv markierter Katecholamine, meist ^{3}H-Noradrenalin, in den Organen gewonnen. Aus einer verminderten Speicherung bei gleichzeitig normaler Aufnahme oder Synthese wurde auf einen erhöhten Umsatz geschlossen. LOUIS (64, 65) hält diese Interpretation nicht für schlüssig, da die Verteilung und Metabolisierung der gespritzten, markierten Stoffe, besonders bei DOCA-Tieren, deren übergroße Niere vermehrt anreichert, nicht genügend geklärt sei. Sie fanden zudem bei DOCA-Tieren keine Erhöhung der Urinmetaboliten von Noradrenalin und freien Fettsäuren im Plasma, was nach ihrer Meinung die Annahme einer erhöhten sympathiko-adrenalen Aktivität nicht grundsätzlich ausschließt, aber unwahrscheinlich macht.

Ein erhöhter Noradrenalinumsatz bei renalem 2-Nieren-Hochdruck (2, 11, 12, 15) scheint demgegenüber durch den Nachweis der Verknüpfung von Renin-Angiotensin- und sympathiko-

adrenergem System auch in klinischen Studien (10, 29) eher gesichert.

Lediglich für den frühen DOCA-Salz-Hochdruck entsprechen also die Veränderungen der myokardialen MAO nicht den oben zusammengefaßten Befunden, was sich durch die von PARVEZ (80) festgestellte Abhängigkeit der MAO-Aktivität von Stereoiden erklären ließe: Sie zeigten einen Anstieg der oxidativen Desaminierung im Myokard nach Adrenalektomie, die nach Gabe von Hydrocortison wieder abfiel.

PARVEZ vermutet als Ursache dieses Phänomens eine Verminderung der Proteinsynthese durch die Glukokortikoide. In einer Untersuchung der supprimierenden Wirkung von Nebennierenhormonen auf die erhöhte myokardiale MAO stellte sich aber die besondere Wirksamkeit von DOCA heraus (24). PARVEZ hatte nach Ansicht von DAILEY und WESTFALL mit mineralocortikoid wirksamen Dosen von Hydrocortison gearbeitet. Die beobachteten Veränderungen erscheinen dabei bedeutsam für das Verständnis der wechselseitigen Beeinflussung von myokardialer MAO und Noradrenalin-turnover. Nach Adrenalektomie beobachteten sie einen Blutdruckabfall, eine Erhöhung des Katecholaminumsatzes und, parallel dazu, eine Erhöhung der myokardialen MAO. Die Gabe von Hydrocortison bewirkte danach zwar einen Blutdruckanstieg, versagte aber, im Gegensatz zu DOCA, darin, die beiden anderen Parameter zu normalisieren. Da DAILEY und WESTFALL jedoch nach langdauerndem Kältestreß ebenso wie andere Autoren (14, 24) durch Sympathikusblockade, zum Beispiel mit 6-OH-Dopamin, Reserpin und Immun-Sympathektomie eine Veränderung des Noradrenalin-turnover, aber nicht der myokardialen MAO erreichen konnten, hielten sie es für unwahrscheinlich, daß sich die MAO im Herzen der Aktivität des sympathiko-adrenergen Systems, also einem erhöhten Substratanfall, anpaßt. Sie vermuten eher einen umgekehrten Verlauf: Die Zunahme der MAO-Aktivität soll, wenn man ihrer Argumentation folgt, durch einen vermehrten Abbau von Noradrenalin, eine verminderte Endprodukthemmung der die Geschwindigkeit der Noradrenalin-

synthese bestimmenden Tyrosinhydroxylase bewirken. Daraus könnte ein erhöhter Katecholaminumsatz entstehen.

SALT berichtet zudem über eine starke Behinderung vorwiegend der extraneuronalen Aufnahme von Katecholaminen durch DOCA, was diese in der Nähe der Rezeptoren kumulieren lassen könnte und den Kontakt zur myokardialen MAO erschwerte.

3. MAO-AKTIVITÄT UND ARTERIELLER BLUTDRUCK

Die Herzhypertrophie bildet sich als Folge vermehrter Arbeitsbelastung durch erhöhten total-peripheren Widerstand oder expandiertes Blutvolumen im Laufe einer Blutdrucksteigerung aus, die nicht notwendigerweise von erhöhter adrenerger Aktivität begleitet sein muß. Für den genetisch bedingten Hochdruck der Ratte bleibt trotz supprimiertem sympathiko-adrenergen System (64, 71) ein Hochdruck bestehen.

Ein primärer Defekt der MAO, wie von BUFFONI und ANSELMI (1, 86) bei essentieller Hypertonie des Menschen und spontanhypertensiven Ratten gefunden, könnte einen dem Effekt von MAO-Hemmern vergleichbaren blutdrucksteigernden Effekt besitzen.
LOUIS (65) lehnt jedoch eine alleinige Erhöhung der MAO-Aktivität als Ursache vermehrten Noradrenalin-turnover ab, da nicht diese, sondern die Verfügbarkeit intragranulären Noradrenalins für die MAO wichtiger sei und selbst verminderte Enzymmengen das anfallende Substrat bewältigen könnten.
FUENTES fand im cardiovaskulären System von Ratten mit höherem Lebensalter ein Absinken der MAO-A, eines MAO-Isoenzyms (nach JOHNSTON 1968), das als bevorzugtes endogenes Substrat Katecholamine desaminiert. Eine Hypertonie im Alter könnte, seiner Meinung nach, durch eine Zunahme von zir-

kulierendem Noradrenalin verursacht werden (37). Eine wesentliche Rolle der MAO im Hirn bei der Hochdruckentwicklung konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden (38, 43, 59, 60), auch wenn die zentrale Wirksamkeit von MAO-Hemmern sowohl auf inhibitorische als auch exzitatorische Neuronen festgestellt wurde.

3.1. Eigene Ergebnisse

Nur für den Goldblatt-Hochdruck (Abb. 6) ließ sich hier wiederum eine hochsignifikante Korrelation finden, nicht dagegen bei den anderen Hochdruckformen (Abb. 7, 8, 9, 10).

Allerdings muß in diesem Fall nochmals auf die hier nur bei den Goldblatt-Ratten ausgeprägte Beziehung zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Herzgewicht hingewiesen werden, über die dieser Zusammenhang entstehen könnte.

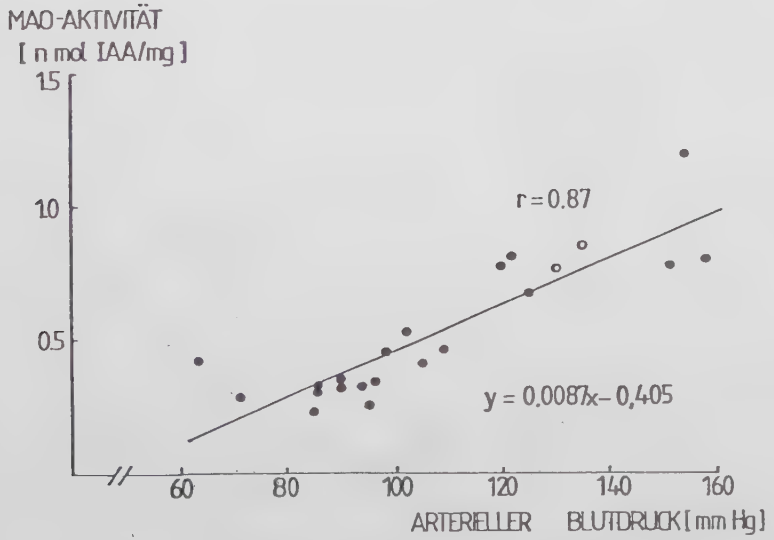


Abb. 6: Hohe Signifikanz der Beziehung zwischen myokardialer MAO-Aktivität und dem arteriellen Blutdruck beim Goldblatt-2-Nieren-Hochdruck ($r = 0,87$; $p < 0,001$; $n = 22$)

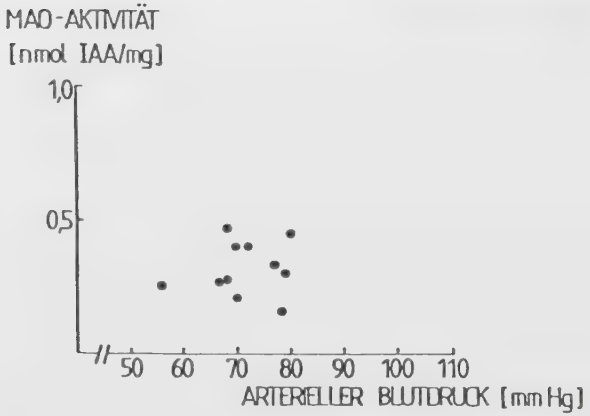


Abb. 7

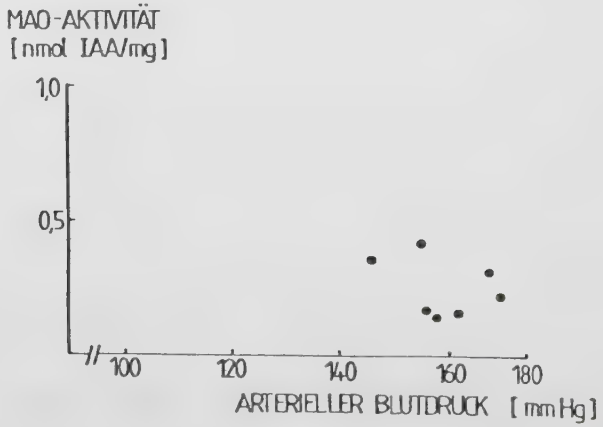


Abb. 8

Abb. 7, 8, 9 u. 10: Fehlende Beziehung zwischen der MAO-Aktivität und dem arteriellen Blutdruck bei Spontanhypertensiven (Abb. 8), DOCA-Salz-Hochdruck (Abb. 10), sowie Normaltieren (Abb. 7) und chronisch mit Kochsalz beladenen Ratten (Abb. 9). Bei keiner Gruppe ließ sich ein Zusammenhang darstellen.

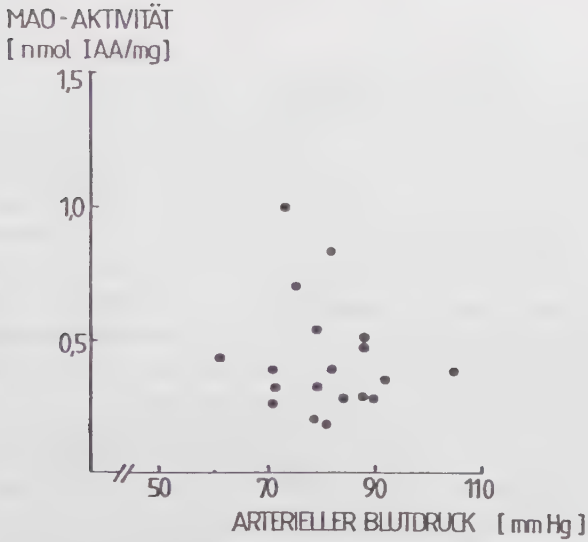


Abb. 9

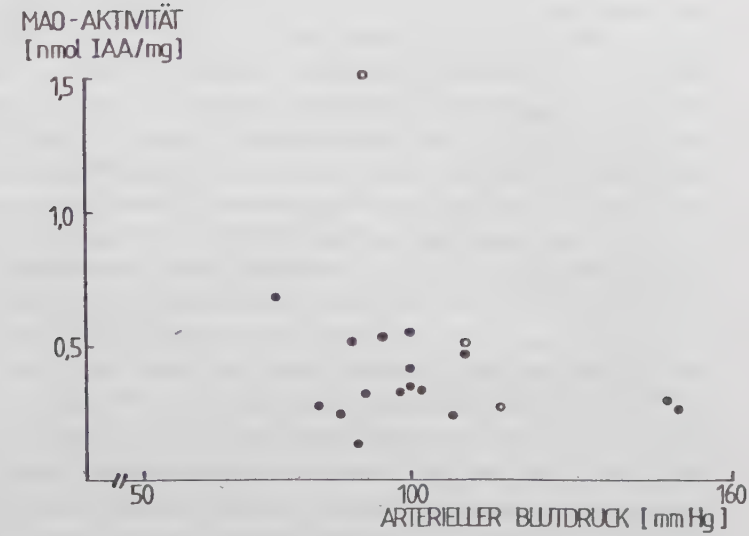


Abb. 10

o maligne Nierenveränderung
● keine oder grenzwertige Nierenveränderungen

4. MAO-AKTIVITÄT UND NATRIUM

Da Natrium hauptsächlich extrazellulär, Kalium jedoch in der Zelle vorkommt, besitzt ersteres größere Bedeutung für die Pathogenese des Hochdrucks. Sie ist vereinfacht auf zwei miteinander verknüpfte Wirkungen zurückzuführen:
Die das Extrazellulärvolumen bestimmende Höhe des Natriumbestandes, reguliert durch die Ausscheidung in der Niere, und - demgegenüber weniger evident - die elektrophysiologische Wirkung an der Zellmembran.

Die Erhöhung des Natriumbestandes wird in der Computeranalyse von GUYTON et al. (44) als wichtigster Faktor in der Hochdruckgenese angesehen. Sie wies der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch die Niere die entscheidende Rolle zu, da dieses System als einziges einen unendlichen "feed-back-gain" besitzt, d.h. langfristig einen erhöhten Blutdruck aufrecht erhalten kann. Der totale periphere Widerstand sei dagegen primär vermindert und erst in der nachfolgenden Phase von Bedeutung. In klinischen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen dem Plasma-Noradrenalin, -Renin, -Aldosteron und der Natrium-Exkretion bei Hypertonikern nachgewiesen (92). Bei dem DOCA-Salz (41) und Goldblatt-1-Nierenhochdruck (89) der Ratte wurde eine deutlich positive Kochsalzbilanz parallel zum Blutdruckanstieg festgestellt.
Im Frühstadium läßt sich der DOCA-Salz-Hochdruck einschließlich des erhöhten Noradrenalin-turnover durch Natrium-Restriktion wieder normalisieren (17,18).

Vielfach wurde bis jetzt über Veränderungen der intrazellulären Konzentration von Natrium und Kalium bei hypertonen Versuchstieren berichtet. Es wird dabei eine Veränderung des Membranpotentials durch einen veränderten Natrium/Kalium-Gradienten an glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäße und an peripheren adrenergen Neuronen

oder eine Konsistenzveränderung der Gefäßwand mit Einengung der Strombahn diskutiert. Übereinstimmung in den gefundenen Werten besteht lediglich für einen erhöhten Natrium-Gehalt in der Aorta (25, 39, 81).

Untersuchungen der Gefäßreaktivität erbrachten für den renalen Hochdruck der Ratte und des Hundes, ähnlich wie bei der essentiellen Hypertonie des Menschen, eine herabgesetzte Dilatationsfähigkeit arterieller Gefäße (76). Daß die sekundär durch den erhöhten intraluminären Druck hervorgerufenen Elektrolytverschiebungen Ursache dieser erhöhten Reaktivität sind, wurde durch Versuche von HANSEN und BOHR (46) ausgeschlossen.

4.1. Eigene Ergebnisse

4.1.1. Hochdrucktiere

Bei der Suche nach einem erkennbaren Zusammenhang der MAO-Aktivität mit dem myokardialen Gehalt und der renalen Exkretion von Natrium und Kalium ergab sich für die Hochdrucktiere kein deutlicher Hinweis. Es fiel auf, daß eine gut erkennbare Beziehung zwischen dem Natrium im Herzmuskel und der MAO nur für die Tiere mit geringem bis mäßigem Hochdruck galt. Die Werte der stark hypertensiven Tiere fielen deutlich aus dem Rahmen, was gut durch die auch hier beobachteten, von MÖHRING (69, 70), GAVRAS (41) und BRUNNER ausführlich beschriebenen großen Schwankungen im Elektrolythaushalt im Zuge eines malignen Verlaufs erklärt werden kann. Bei den DOCA-Tieren ist zudem noch eine bedeutende Zunahme des Extrazellulärvolumens in Betracht zu ziehen (65).

4.1.2. Kochsalz-beladene

Überraschend ließ sich dagegen hier für die nicht hypertonen Kochsalz-beladenen Tiere eine positive Korrelation zwischen der MAO und dem myokardialen Natrium erkennen (Abb. 11). Zwischen der MAO und der renalen Natrium-Exkretion ergab sich dabei in dieser Gruppe lediglich eine schwach negative Beziehung ($r = -0,34$), keine zwischen dem Natrium im Myokard und der renalen Exkretion (Abb. 12).

Ein Einfluß des in dieser Gruppe nicht signifikant erhöhten Blutdrucks auf die Natrium- ($r = +0,38$) und die Kaliumexkretion ($r = -0,44$) im Urin ließ sich nicht darstellen.

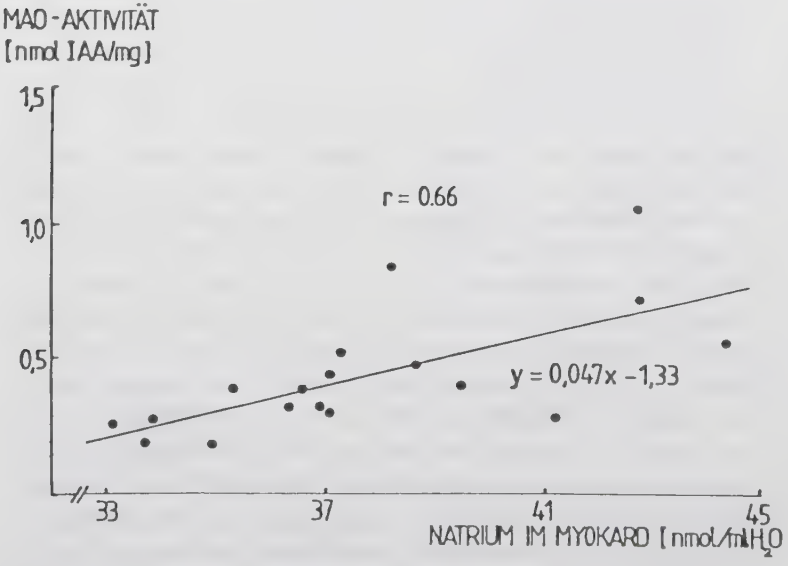


Abb. 11: Korrelation zwischen der MAO-Aktivität und dem Natrium im Myokard von Ratten, die alimentär mit Kochsalz belastet wurden ($r = 0,66$; $p < 0,01$; $n = 18$)

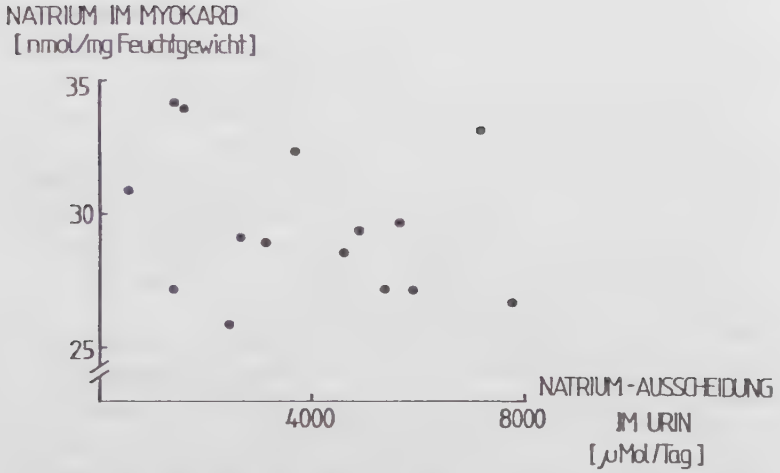


Abb. 12: Fehlende Beziehung zwischen dem Natriumgehalt im Myokard und der Natriumausscheidung im Urin bei Kochsalz-beladenen Ratten

4.2. Diskussion des Zusammenhangs mit bisher gefundenen Einflüssen von Natrium und Kalium auf den Noradrenalin-Umsatz

Setzt man wiederum voraus, daß die Höhe der MAO-Aktivität sich dem Noradrenalin-Umsatz anpaßt, würde dieses Ergebnis die behauptete supportive Wirkung (54) vermehrten Natriums bei der Freisetzung von Noradrenalin stützen. Untersuchungen an isolierten Rattenherzen und Hirnsynapsen belegen den modifizierenden Einfluß des Natriums auf den Noradrenalin-Umsatz (7, 53). Eine Erhöhung des intrazellulären Natriums soll dabei den Noradrenalin-Gehalt peripherer Nervenendigungen im Sinne eines erhöhten turnover ver-

mindern, wobei eine optimale neuronale Noradrenalin-Aufnahme an genügend Kalium gebunden ist (BOGDANSKI, 7). Bei Natrium-Mangel wird ein hoher endogener Noradrenalin-Gehalt und eine geringe Fähigkeit zur Noradrenalin-Aufnahme in die Vesikel beschrieben (18, 39). WERNER (92) beobachtete in einer klinischen Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Natrium-Exkretion und dem Plasma-Noradrenalin bei Hypertonikern.
Die Angaben über den Elektrolytgehalt im Myokard differieren jedoch wiederum beträchtlich. Meistens werden für Hochdrucktiere intrazelluläre Natrium-Erhöhungen, insbesondere bei dem DOCA-Salz-Hochdruck, hier mit gleichzeitiger Kalium-Verarmung, beschrieben (81).
KRAKOFF zeigte (56) für den alimentären Kalium-Mangel eine ähnliche Konstellation im Noradrenalin-Metabolismus im Rattenherzen wie unter MAO-Hemmung oder Ganglionblockade: Erhöhte ^{3}H-Noradrenalin-Speicherung und Konzentration bei erniedrigtem Blutdruck. Begleitend dazu wurde ein erhöhter Natrium/Kalium-Quotient im Myokard gemessen, die MAO blieb unverändert.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

An Ratten mit DOCA-Salz-, sogenanntem spontanem und Goldblatt-2-Nieren-Hochdruck, sowie unter alimentärer Kochsalzbelastung wurde die MAO im linksventrikulären Myokard untersucht und zum Herzgewicht, der Höhe des arteriellen Blutdrucks, dem intrazellulären Natrium- und Kaliumgehalt und der Ausscheidung dieser Elektrolyte in Beziehung gesetzt.
Eine signifikante Korrelation zwischen der MAO und dem Herzgewicht wurde lediglich für den Goldblatt-Hochdruck festgestellt, jedoch nicht für den DOCA-Salz-Hochdruck ohne maligne Nierenveränderungen. Für letzteren ergab sich somit ein Unterschied zu den Ergebnissen von de CHAMPLAIN et al. Es wird vermutet, daß hier eine supprimierende Wirkung der verwendeten Mineralkortikoide auf die MAO im Herzen wirksam wird.
Für die anderen hier untersuchten Faktoren fiel eine hohe Signifikanz der Beziehung von Blutdruckhöhe und der MAO im Herzen wiederum nur für den Goldblatt-Hochdruck auf. Dieses Ergebnis könnte als Folge der hier beobachteten gleichlaufenden Entwicklung von Blutdruck und Herzgewicht interpretiert werden. Ein weitergehender Zusammenhang ließ sich aus den in dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Daten nicht erschließen.
Daß der intrazelluläre Natriumgehalt die Aktivität der MAO beeinflussen könnte, wurde durch einen Zusammenhang bei den Kochsalz-beladenen Versuchstieren deutlich. Es ergab sich aber kein Hinweis darauf, ob eine elektrophysiologische Wirkung des Natriums oder eine Expansion des Extrazellulärvolumens eine besondere Rolle spielen.

Insgesamt läßt sich festhalten, daß die MAO im Frühstadium einer hypertonen Entwicklung verschiedener Genese ein differentes Verhalten zeigt und dieses, bis auf den

DOCA-Salz-Hochdruck, auch den in der Literatur beschriebenen Veränderungen im Noradrenalinumsatz entspricht. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß selbst unter Verwendung gleichaltriger, noch im Wachstum befindlicher Tiere und eines spezifischen Substrates für die Messung Veränderungen der extraneuronalen MAO miterfaßt werden. Diese scheint hormonellen Einflüssen unterworfen und nicht direkt von der Aktivität des sympathiko-adrenalen Systems beeinflußt zu werden.

Herrn Dr.med.habil. Hans Hennemann danke ich für die Überlassung des Themas, Ratschläge bei immer wieder auftauchenden Schwierigkeiten während der Durchführung der Versuche und die Durchsicht meiner Arbeit.

In außerordentlich guter Erinnerung habe ich die tatkräftige Unterstützung von Herrn Dr.med.habil. W. Romen, ohne dessen Mitwirkung die pathologisch-histologische Klassifizierung der untersuchten Nieren kaum möglich gewesen wäre.

Nicht unerwähnt bleiben sollen hier auch die vielen hilfreichen Hinweise während der praktischen Arbeit durch die im nephrologischen Labor tätigen Mitarbeiterinnen, insbesondere von Frau Elvira Scheuermann.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANSELMI, B., BUFFONI, F., CURRADI, C., DEL BIANCO, F., SICUTERI: Monoamine oxidase defect in essential arterial hypertension: a single dose pargyline test. Proc. Brit. and Ital. P.S., 460 (1974)

2. AXELROD, J.: Catecholamines and hypertension. Clin. Sci. Mol. Med. 51, Suppl. 3, 415 (1976)

3. BALASUBRAMANIAN, V., DHALIA: Biochemical basis of heart function. V. Effect of starvation on storage, transport, and synthesis of cardiac norepinephrine in rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 238 (1972)

4. BARCLAY, M.A., HAMLEY, E.J., HOUGHTON, H.: Electrolyte content of rat heart atria and ventricles. Cir. Res. 8, 1264 (1960)

5. BEN-ISHAY, D., SALITERNIK, R., WELNER, A.: Speration of two straines of rats with inbred dissimilar sensitivity to Doca-salt hypertension. Experientia 28, 1321 (1972)

6. BERGLUND, G., HANSSON, L., WERKÖ, L.: Pathophysiology and management of arterial hypertension (Proceedings of a conference held in Copenhagen). Lindgren & Söner AB, Mölndal (Schweden) (1975)

7. BOGDANSKI, D.F., TISSARI, A.H., BRODIE, B.B.: Mechanism of transport and storage of biogenic amines: Effects of sodium and potassium ions on kinetics of 5-hydroxi-tryptamine and norepinephrine transport by rabbit synaptosoms. Biochim. Biophys. Acta 219, 189 (1970)

8. BOGDANSKI, D.F., BRODIE, B.B.: Effects of anorganic ions on the storage and uptake of ^{3}H-norepinephrine by rat heart slices. J. Pharmacol. Exp. Ther. 165, 181 (1969)

9. BOLT, A.G.: Measurements of monoamine oxidase activity using ^{14}C-tryptamine. J. Pharm. Pharmacol. 24, 909 (1972)

10. BRECHT, H.M., MUSIL, H.A., VLACHOYANNIS, J., SCHOEPPE, W.: Noradrenalin und Adrenalin im Plasma, Plasmareninaktivität und cyclisches AMP in Ruhe und Orthostase bei verschiedenen Hypertonieformen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 295 (1974)

11. BROWN, J.J., FRASER, R., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: Hypertension: a review of selected topics. Abst. Wld. Med. 45, 549 (1971)

12. BROWN, J.J., CUESTA, V., DAVIES, LEVER, MORTON, DADSFIELD: Mechanism of renal hypertension. Lancet I, 1219 (1976)

13. BUFFONI, F., DOLARA, P., SICUTERI, F.: Monoamine oxidase and arterial hypertension. Circulatory drugs, North-Holland, Amsterdam, 203 (1969)

14. CHALMERS, J.P.: Brain amines and models of experimental hypertension. Circ. Res. 36, No. 4 (1975)

15. DE CHAMPLAIN, J., KRAKOFF, L., AXELROD, J.: Catecholamine metabolism in experimental hypertension in the rat. Circ. Res. 20, January (1967)

16. DE CHAMPLAIN, J., KRAKOFF, L., AXELROD, J.: Increased monoamine oxidase activity during the development of cardiac hypertrophy in the rat. Circ. Res. 23, September (1968)

17. DE CHAMPLAIN, J., MUELLER, R., AXELROD, J.: Turnover and synthesis of norepinephrine in experimental hypertension in rats. Circ. Res. 25, September (1969)

18. DE CHAMPLAIN, J., KRAKOFF, L., AXELROD, J.: Relationship between sodium intake and norepinephrine storage during the development of experimental hypertension. Circ. Res. 23, September (1968)

19. DE CHAMPLAIN, J.: Perspectives in neuropharmacology. Oxford University Press, London - Toronto (1972)

20. DE CHAMPLAIN, J., VAN AMERINGEN: Regulation of blood pressure by sympathetic nerve fibers and adrenal medulla in normotensive and hypertensive rats. Circ. Res. 31, 617 (1972)

21. COLLIS, M.G., ALPS, B.J.: The involvement of calcium and angiotensin II in vascular reactivity to noradrenaline in renal salt hypertension. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 211, 107 (1974)

22. COSINEAU, E., BIRON, P.: Water Intake: Influence on development of rat saline hypertension. Experientia 28, 282 (1971)

23. DAHL, L.K., HEINE, M., TASSINARI, L.: Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. Nature 194, 480 (1962)

24. DAILEY, J.W., WESTFALL, T.C.: Effects of adrenalectomy and adrenal stereoids on norepinephrine synthesis and monoamine oxidase activity. Eur. J. Pharmacol. 48, 383 (1978)

25. DANIEL, E.E., DAWKINS, O.: Aorta and smooth muscle electrolytes during early and late hypertension. Am. J. Physiol., 71 (1957)

26. DOYLE, A.E., FRASER, MARSHAL, J.E.: Clin. Sci. Mol. Med. 18, 441 (1959)

27. EDWARDS, D.J., KOON YAN PAK, VENETTI, M.C.: Developmental aspects of rat heart monoamine oxidase. Biochem. Pharmacol. 28, 2337 (1980)

28. EL-HALAWANI, WEIBEL, M.E., APPEL, I.K., GOOD, A.L.: Catecholamines and MAO-activity in turkeys with high or low bloodpressure. Trans. NY Acad. Sci. 35, 463 (1973)

29. ESLER, M., ZWEIFLER, A., RANDALL, O., JULIUS, S., BENNET, J., RYDELEK, P.: Suppression of sympathetic nervous function in low-renin essential hypertension. Lancet II, 115 (1976)

30. EULER, U.S. von: Synthese, Speicherung und Freisetzung des adrenergischen Neurotransmitters. Klin. Wschr. 49, 524 (1971)

31. FELDMAN, J.M., ROCHE, J.M.: Effects of aging on monoamine oxidase activity of mouse and rabbit tissues. Exp. Aging Res. 4 (2), 97 (1978)

32. FIEBIG, E.R., TRENDELENBURG, U.: The kinetic constants for the extraneuronal uptake and metabolism of ^{3}H-noradrenaline in the perfused rat heart. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 303, 37 (1978)

33. FINCH, L.: The neurogenic component in the experimental hypertensive rat. J. Pharmacol. 5, 245 (1971)

34. FISCHER, J.E., HORST, W.D., KOPIN, I.J.: Norepinephrine metabolism in hypertrophied rat hearts. Nature 207, 951 (1963)

35. FOWLER, C.J., CALLINGHAM, B.A.: The effect of age on the number of monoamine oxidase active centres in the rat heart. Biochem. Soc. Trans. 6, 955 (1979)

36. FUENTES, J.A., NEFF, N.H.: Selective monoamine oxidase inhibitor drugs asaids in evaluating the role of type A and B enzymes.
Neuropharmacology 14, 819 (1975)

37. FUENTES, J.A., TREPEL, J.B., NEFF, N.H.: Monoamine oxidase activity in the cardiovascular system of young and aged rats.
Exp. Gerontol. 12, 113 (1977)

38. FUENTES, J.A., ORDAZ, A., NEFF, H.N.: Central mediation of the antihypertensive effect of pargyline in spontaneously hypertensive rats.
Eur. J. Pharmacol. 57, 21 (1979)

39. FUKUTA, S., YOSHIDA, S., INATOME, T., TOMOMATSU, T.: Calcium and sodium metabolism in experimental hypertensive rats.
Jpn. Circ. J. 38 (1974)

40. GAVRAS, H., BRUNNER, H., LARAGH, J.: Renin and Aldosteron in the pathogenesis of hypertensive vascular damage.
Progr. Cardiovasc. Dis. 18, No. 1 (1974)

41. GAVRAS, H., BRUNNER, H., LARAGH, J., VAUGHAN: Malignant hypertension resulting from desoxycorticosterone acetate and salt exzess.
Circ. Res. 36, 300 (1975)

42. GOLDBLATT, H.: Renal origin of hypertension.
Springfield, Illinois Charles C. Thomas (1958)

43. GRIPOIS, D., FERNANDEZ, C.: Effects of monoamine oxidase activity in the brain and heart of the developing rat.
Enzyme 22, 378 (1977)

44. GUYTON, C., COLEMAN, Th., GRANGER, H.: Circulation: Overall regulation.
Ann. Rev. Physiol. 34, 13 (1972)

45. HALL, C.E., SAYACHI, HALL, O.: Salt hypertension produced by sucrose facilitation of saline consumption in Long-Evans rats.
Tex. Rep. Biol. Med. 30, No. 2 (1972)

46. HANSEN, T.R., BOHR, F.D.: Hypertension, transmural pressure and vascular smooth muscle response in rats.
Circ. Res. 36, 590 (1975)

47. HEINTZE, R., LOSSE, H.: Arterielle Hypertonie.
Thieme Stuttgart (1969)

48. HENNEMANN, H., HORLER, E., HEIDLAND, A.: The enzymes of noradrenaline metabolism in uremia. International Research Communications System, Res. on Biochemistry 1, No. 8 (73-10) 3-5-16 (Oct. 1973)

49. HENNING, M.: Noradrenaline turnover in renal hypertensive rats. J. Pharm. Pharmacol. 21, 61 (1969)

50. HORITA, A.: Cardiac monoamine oxidase in rat. Nature 215, 411 (1967)

51. HORITA, A., LOWE, M.C.: Monoamine Oxidase - new vistas. Advances in Biochemical Psychopharmacology 5, 227 Editors Costa, E. & Sander New York: Karen Press (1972)

52. HORLER, E.: Synthese und Metabolisierung von Noradrenalin im Myokard und ductus deferens bei experimenteller Urämie. Inaugural-Dissertation, Würzburg (1976)

53. HORST, W.D., KOPIN, I.J., RAMEY, E.R.: Influence of sodium and calcium on norepinephrine uptake by isolated perfused rat hearts. Am. J. Physiol. 215, 815 (1968)

54. IVERSEN, U. and KRAVITZ, E.A.: Sodium dependence of transmitter uptake at adrenergic nerve terminals. Mol. Pharmacol. 2, 360 (1966)

55. IWAI INNICHI, DAHL, L.K., KNUDSEN, K.: Genetic influence on the renin-angiotensin system. Circ. Res. 23, 678 (1973)

56. KRAKOFF, L.R.: Potassium deficiency and cardiac catecholamine metabolism in the rat. Circ. Res. 30 (1972)

57. KRAMER, P., OCHWADT, B.: Sodium excretion in Goldblatt hypertension. Pflügers Arch. 332, 332 (1972)

58. KRAMER, P., OCHWADT, B.: Wasserhaushalt und Elektrolytstoffwechsel bei Ratten mit experimentellem und spontanem Hochdruck. Pflügers Arch. 332, 56 (1972)

59. LAI, F.M., BERKOWITZ, B., SPECTOR, S.: Influence of age on brain vascular and cardiovascular monoamine oxidase activity in the rat. Life Sci. 22, 2051 (1978)

60. LAI, F.M., SPECTOR, S.: Brain and vascular monoamine oxidase activity in the desoxycorticosterone-salt hypertensive rat.
Br. J. Pharmacol. 59, 393 (1977)

61. LAI, F.M., SPECTOR, S.: Monoamine oxidase activity in tissues of spontaneous hypertensive rats.
Experientia 34/8, 1060 (1979)

62. LEDINGHAM, J.M.: Experimental renal hypertension.
Clin. Nephrol. 4, 127 (1975)

63. LEWIS, P.J., DARGIE, H.J., DOLLERY, C.T.: Role of saline consumption in the prevention of Doca-hypertension in rats by central 6-hydroxy-dopamine.
Clin. Sci. Mol. Med. 48, 327 (1975)

64. LOUIS, W., SPECTOR, S., TABEI, R., SJOERDSMA, A.: Synthesis and turnover of norepinephrine in the heart of the spontaneous hypertensive rat.
Circ. Res. 24, 85 (1969)

65. LOUIS, N.J., KRAUSS, K.R., KOPIN, I.J., SJOERDSMA, A.: Catecholamine metabolism in hypertensive rats.
Circ. Res. 27, 589 (1970)

66. LOWE, M.C., CREVELING, C.F.: Localization of Catecholamine degrading enzymes in the rat heart.
Proc. West. Pharmacol. Soc. 21, 473 (1978)

67. LÜTH, J.: Der Einfluß der akuten Hypercalcämie auf die intracelluläre Ionenverteilung in muskulären und parenchymatösen Organen der Ratte.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1972)

68. LYLES, G.H., CALLINGHAM, B.A.: The effects of thyreoid hormones on monoamine oxidase in the rat heart.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 921 (1974)

69. MÖHRING, J., PETRI, M., SZOKOL, M., MÖHRING, B.: Effects of saline drinking on malignant course of renal hypertension in rats.
Am. J. Physiol. 230, No. 3 (1976)

70. MÖHRING, J., MÖHRING, B., NEUMANN, PHILIPPI et al.: Salt and water balance and renin activity in renal hypertension of rats.
Am. J. Physiol. No. 6 (1975)

71. NAKAMURA, GEROLD, THOENEN: Genetically hypertensive rats: Relationship between the development of hypertension and the changes in norepinephrine turnover of peripheral and central adrenergic neurons.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 271, 157 (1971)

72. NAKAMURA, GEROLD, THOENEN: Experimental hypertension of the rat: reciprocal changes in norepinephrine turnover in heart and brain stem.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 268, 125 (1971)

73. NEFF, N.H., COSTA, E.: Influence of monoamine oxidase inhibition on catecholamine synthesis.
Life Sci. 5, 951 (1966)

74. OKAMOTO, K., AOKI, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
Jpn. Circ. J. 27, 282 (1963)

75. ONESTI, G., SMITH, S., WANG, A., KIM, K.E., SWARTZ: Role of the sympathetic nervous system in rat Doca hypertension.
Vth International Congress of Nephrology, Mexico S.-13.10. (1972)

76. OVERBECK, H., CLARK, D.W.: Vasodilator Response to K^+ in genetic hypertensive and in renal hypertensive rats.
J. Lab. Clin. Med. 86, No. 6, 973 (1975)

77. OZAKI, M.: Metabolism of monoamines in spontaneously hypertensive rats.
Jpn. J. Pharmacol. 16, 57 (1966)

78. PARKINSON, D., CALLINGHAM, B.A.: Substrate and inhibitor selectivity of humane heart monoamine oxidase.
Biochem. Pharmacol. 28 (10), 1639 (1979)

79. PARKINSON, D. CALLINGHAM, B.A.: Post-mortem stability of monoamine oxidase in rat tissues.
J. Pharm. Pharmacol. 30, 648 (1978)

80. PARVEZ, H., PARVEZ, S.: The regulation of monoamine oxidase activity by adrenal cortical stereoids.
Acta Endocrinol. 73, 509 (1973)

81. PHELAN, E.L., WONG, L.: Sodium, potassium and water in the tissues of the rat with genetic hypertension and constricted renal artery hypertension.
Clin. Sci. 35, 487 (1968)

82. PRANGE, A.J., WHITE, J.E., LIPTON, M.A., KINKEAD, M.A.: Influence of age on monoamine oxidase and catechol-O-methyl transferase in rat tissues.
Life Sci. 6, 581 (1967)

83. DE QUATTRO, V., CAMPESE, V., MIURA, Y., MEYER, D.: Increased plasma catecholamines in high renin hypertension.
Am. J. Cardiol. 38, 801 (1976)

84. SALT, P.J.: Inhibition of noradrenaline uptakes in the isolated rat heart by stereoids, clonidine and methoxylated phenylethylamines.
Eur. J. Pharmacol. 20, 329 (1972)

85. SELYE, H., HALL, C.E., ROWLEY, E.M.: Malignant hypertension produced by treatment with Doca and sodium chloride.
Canad. Med. Assoc. J. 49, 88 (1943)

86. SICUTERI, F., BUFFONI, F., ANSELMI, B., DEL BIANCO, P.I.: Monoamine oxidase activity in migraine and arterial hypertension.
Proc. Int. Headache Symposium, S. 195-200
Elsinore Denmark (1971)

87. STUDER, A.: Speciesabhängigkeit der MAO-Aktivität in verschiedenen Lebensaltern.
Histochemistry 6, 274 (1966)

88. SWALES, J.D., THURSTON, H., QUEIROZ, F.P., MEDINA, A.: Sodium balance during the development of experimental hypertension.
J. Lab. Clin. Med. 80, 539 (1972)

89. SWALES, J.D., THURSTON, H., QUEIROZ, F.P., MEDINA, A., HOLLAND, J.: Dual mechanism for experimental hypertension.
Lancet 2, 1181 (1971)

90. TOBIAN, L., BINION, J.: Artery wall electrolytes in renal and Doca hypertension.
J. Clin. Invest. 33, 1407 (1954)

91. WERNER, U., GUNNEWIG, H., BOCK, K.D.: Harnkatecholaminexkretion und Plasmareninaktivität bei primärer Hypertonie und renovaskulärer Hypertonie durch Nierenarterienstenose.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 248 (1974)

92. WERNER, U.: Die renale Katecholaminclearance sowie Korrelationen zwischen Plasmanoradrenalin, Plasmareninaktivität, Plasmaaldosteron und Natriumexkretion.
Therapiewoche 26, 7541 (1976)

93. WINCKLER, J.: Über die adrenergen Nerven bei Ratte und Meerschweinchen.
Z. Zellforsch. 98, 106 (1968)

94. WURTMANN, R., AXELROD, J.: A sensitive and specific assay for the estimation of monoamine oxidase.
Biochem. Pharmacol. 12, 1439 (1963)

L E B E N S L A U F

Name:	Frank G o h l k e
Geburtstag:	19. Oktober 1953
Geburtsort:	Ankara
Eltern:	Horst Gohlke, Dipl.-Ingenieur Rosemarie Gohlke, geb. Kiock
Familienstand:	Verheiratet seit 16.04.1981 mit Anneliese Gohlke, geb. Stefani
Schulbesuch:	
a) Grundschule	Januar 1960 - Juni 1961 Volksschule in Langenfeld (Rheinland)
	Juni 1961 - Juni 1964 Goetheschule und Pleicherschule in Würzburg
b) Gymnasium	Oktober 1964 - Juni 1973 (Abitur) Röntgen-Gymnasium in Würzburg
Studium:	Medizinstudium an der Universität Würzburg ab Wintersemester 1973/74
	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 23.11.1979
Approbation	Am 8.2.1980

Frank Gohlke